UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 *N° 212*

Esthésioneuromes de la Placode olfactive A propos de cinq nouveaux cas

THÈSE

pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
présentée et soutenue publiquement en Décembre 1970

par

André BERGEAL

Membres du Jury	*M. le Professeur*	*MARQUÈS*	*Président*
		CLAUX	*Assesseurs*
		Jean FABRE	
		J.-P. SOLEIHAVOUP	
	Docteur	*J. COLL*	*Suppléant*

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 *N° 212*

Esthésioneuromes de la Placode olfactive A propos de cinq nouveaux cas

THÈSE

pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
présentée et soutenue publiquement en Décembre 1970

par

André BERGEAL

Membres du Jury	*M. le Professeur*	*MARQUÈS*	*Président*
		CLAUX	
		Jean FABRE	*Assesseurs*
		J.-P. SOLEIHAVOUP	
	Docteur	*J. COLL*	*Suppléant*

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITÉS MÉDICALES

Président de l'Université	M. LARENG
Premier Vice-Président	M. MATHIS
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales	M. MONNIER, Toulouse-Purpan
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales	M. ENJALBERT, Toulouse-Rangueil
Doyens honoraires	MM. LAZORTHES, GORSE, CALVET, BRUSTIER.
Professeurs honoraires	MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS, LAGROT, DULUCQ.

PROFESSEURS

Clinique médicale et cardiologique	MM. DARDENNE
Clinique médicale sud	GADRAT
Clinique chirurgicale	FICAT
Clinique chirurgicale A et gynécologie	POULHES
Clinique chirurgicale B et du cancer	GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	PASQUIE
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	RIEUNAU
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	ENJALBERT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
Clinique des maladies infectieuses	ARMENGAUD
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
Clinique médicale de la première enfance	BARDIER
Clinique de neuro-chirurgie	LAZORTHES G.
Clinique neurologique et psychiatrique	GERAUD
Clinique obstétricale	PONTONNIER
Clinique odonto-stomatologique	CADENAT
Clinique ophtalmologique	N...
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Clinique de pneumo-phtisiologie	DELAUDE
Clinique rhumatologique	RUFFIE R.
Accouchement et obstétricie sociale	MONROZIES
Anatomie	BASTIDE
Anatomie pathologique	FABRE J.
Anesthésie et réanimation	LARENG L.
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT
Biophysique médicale A	AUVERGNAT
Biophysique médicale B	BRU
Chimie biologique	VALDIGUIE P.
Electro-radiologie	MARQUES
Embryologie générale	BROUSSY J.
Hématologie	RUFFIE J.
Histologie	BIMES
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	N...
Cardiologie clinique et expérimentale	N...
Hygiène et médecine sociale	MONNIER
Immunologie	DUCOS
Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES
Pathologie chirurgicale	DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Pathologie médicale	RIBAUT
Physiologie	LAPORTE Y.
Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET
Sémiologie et clinique médicale	LAPORTE J.
Thérapeutique	DARNAUD

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et embryologie	MM. GUILHEM
Anatomie pathologique	BOUISSOU
Biochimie médicale	DOUSTE-BLAZY
Histologie et embryologie	PLANEL
Oto-rhino-laryngologie	CLAUX
Pathologie médicale	BOULARD

UNIV. LEIDEN BIBL.

Physiologie	MONTASTRU
Physiologie	BESSOU
Physique médicale	COMMANAY
Pneumo-phtisiologie	MIGUERES

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	MM. FABRE
Bactériologie, parasitologie, virologie	Mme LARENG M.
Biochimie médicale	VALDIGUIE
Chirurgie générale	GEDEON
Chirurgie générale	SARRAZIN
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	ESCHAPASSI
Electro-radiologie	PONS
Electro-radiologie	ROULLEAU
Médecine générale et thérapeutique	BOLLINELLI
Ophtalmologie	DEODATI
Pédiatrie	DALOUS
Neuro-chirurgie	ESPAGNO J.
Médecine générale et thérapeutique	SUC
Pédiatrie	REGNIER
Médecine et générale	RIBET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie	MM. ESTRADE
Médecine générale et thérapeutique	BES
Pathologie expérimentale	GLEIZES
Médecine générale	ARLET J.
Dermatologie, vénéréologie	DUPRE
Thérapeutique	DENARD
Physiologie	GERAL J.-P.
Cardiologie	BOUNHOUR
Thérapeutique réanim. médic., rééducation fonctionnelle et hydrologie	SALVADOR
Radiologie	COMBES P.
Pneumo-phtisiologie	ALBAREDE
Pédiatrie génétique médicale	ROCHICCIO
Chirurgie générale	ESCAT J.
Chirurgie générale	COSTAGLIO
Orthopédie, traumatologie, chirurgie plastique et reconst.	UTHEZA G
Urologie	PONTONNIE
Histologie, embryologie, cytogénétique	SOLEILHAVOUP
Biophysique	GUIRAUD R
Physiologie	PAGES B.
Parasitologie	LARROUY
Immunologie, hématologie, maladies du sang	BIERME R.
Anatomie et organogénèse	JUSKIEWENSKIS
Médecine interne	FEDOU R.
Médecine générale	RASCOL

AGREGES

Médecine générale	MM. CALAZEL
Médecine générale	LE TALLEC
Chirurgie générale	GAUBERT
Médecine légale	GREZES-RUEFF
Neurologie et psychiatrie	GAYRAL
Ophtalmologie	BEC

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	MM. SOUQUET
Pathologie chirurgicale	DIEULAFE
Obstétrique	ESPAGNO G

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie	M. LABOUCARI

Secrétaire Général de l'Université : M. PRINEAU J.-P.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (délibération en date du 12 mai 1891)

JE DÉDIE CE TRAVAIL

A MES PARENTS

En témoignage d'amour filial
Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde affection
et de ma grande admiration.

A MA FEMME

Avec tout mon amour.

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur MARQUÈS

Professeur titulaire d'électro-radiologie
Directeur du Centre régional anti-cancéreux.

Nous vous remercions sincèrement du grand honneur que vous nous faites d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous sommes heureux par ce travail de pouvoir vous exprimer notre profond dévouement et notre grand respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur J. CLAUX

Professeur titulaire à titre personnel d'oto-rhino-laryngologie.

Nous vous remercions pour les conseils que vous avez bien voulu nous donner au cours de la rédaction de ce travail ; nous sommes heureux de pouvoir vous adresser ici l'expression de notre sincère gratitude.

Monsieur le Professeur Jean FABRE

Professeur d'anatomie pathologique.

Nous avons bénéficié de votre enseignement à la Faculté et de votre amicale collaboration dans la rédaction de cet ouvrage.

Veuillez accepter nos remerciements et trouver ici un témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur J.-P. SOLEILHAVOUP

Maître de Conférence agrégé d'histologie, d'embryologie et de cytogénétique.

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger parmi les membres de notre Jury. Nous vous prions de croire à notre profond respect.

Monsieur le Docteur J. COLL

Ancien Chef de Clinique à la Faculté, chargé de cours complémentaires.

Nous vous remercions sincèrement d'avoir bien voulu être notre juge.

Au Docteur et à Madame FAILLÈRES

Qui au cours de nos études nous ont donné leur amitié, en même temps qu'enseignement et conseils ; leur dévouement et leur droiture doivent me servir d'exemple.

A mes Maîtres des Hôpitaux

A mes Professeurs de la Faculté

A tous mes camarades

A tous ceux qui me sont chers

ESTHESIONEUROMES DE LA PLACODE OLFACTIVE A PROPOS DE CINQ NOUVEAUX CAS

Sommaire

Le plan de notre travail sera le suivant :

I. - Introduction

II. - Historique.

III. - Rappel anatomique, histologique et embryologique des fosses nasales et de l'organe de l'olfaction.

IV. - Les observations.

V. - Revue générale de la littérature.

VI. - Présentation clinique, radiologique, évolution pronostic, traitement des tumeurs de la placode olfactive.

VII. - Anatomie pathologique.

VIII. - Conclusion.

I - **Introduction**

La rareté des esthésioneuromes de la placode olfactive nous a conduit à présenter ces cinq nouveaux cas. A cette occasion nous reprendrons une observation qui a déjà été publiée, dont l'intérêt est de donner quelques renseignements sur l'évolution à long terme de cette affection, les exemples étant peu nombreux à ce sujet. Nous passerons en revue la littérature et nous essayerons d'en tirer une idée générale sur la symptomatologie, les moyens de diagnostic, ses difficultés, le pronostic, les méthodes de traitement et ce qu'il faut en espérer.

II. - **Historique**

La première description d'une tumeur de la placode olfactive remonte en 1924 et est due à BERGER Louis, LUC et RICHARD ; ces auteurs décrivent une tumeur des fosses nasales différente des tumeurs précédemment décrites. Cette tumeur est apparue chez un homme de 50 ans ; la clinique et l'anatomie pathologique s'accordent pour situer le point de départ au niveau de la placode olfactive. Celle-ci est formée par des cellules appelées esthésioneurones ; comme la tumeur offre de grandes ressemblances générales avec certains neuro-épithéliomes centraux, BERGER l'appelle esthésioneuro-épithéliome olfactif.

La deuxième observation est encore due à BERGER et a été faite en 1926. Il décrit alors avec COUTARD une tumeur qu'il rattache à la précédente car formée d'esthésioneucytes et l'appelle esthésioneurocytome olfactif.

En 1936, à la lumière de ses acquisitions récentes sur les tumeurs du système nerveux, les neuro-épithéliomes, BERGER remet en question l'appellation des tumeurs de la placode olfactive et réaffirme leur appartenance à la placode olfactive ainsi que leur dénomination.

Suivent alors une série de publications qui sont dues à l'école portugaise (DA COSTA, TAVARES...) à l'école française (LABAYLE, DULAC, MARTIN, PORTMAN, CALVET, CLAUX, GERARD-MARCHANT, AUBRY pour ne citer que les principaux), enfin, plus récemment, à l'école américaine dont la dernière publication est due à Léonidas CASTRO en 1969.

Au fil de ces années et depuis 1924, les tumeurs ont acquis leur individualité et constituent actuellement une entité clinique. D'autre part, a été mis en évidence un autre type microscopique de tumeur de la placode olfactive qui, développé aux dépens des élé-

ments jeunes, les esthésioneuroblastes, a été appelé esthésioneuroblastome de la placode olfactive. L'individualité de ces différentes formes a été très discutée et même à l'heure actuelle le problème n'est pas résolu.

III. - **Rappel anatomique, histologique et embryologique des fosses nasales et de l'organe de l'olfaction**

Avant de commencer l'exposé des cinq cas qui sont l'objet de cette étude, nous pensons souhaitable de faire un bref rappel des caractères anatomiques, histologiques et embryologiques des formations intéressées.

I. - RAPPEL ANATOMIQUE DES FOSSES NASALES

Les fosses nasales sont deux cavités anfractueuses situées sous la cavité crânienne, en-dedans des cavités orbitaires et au-dessus de la cavité buccale ; elles sont séparées l'une de l'autre par une mince cloison sagittale.

La forme des fosses nasales est grossièrement parallélipipèdique, elles sont allongées d'avant en arrière ; on distingue pour chaque fosse nasale quatre parois et deux orifices :

— paroi supérieure ou plafond ;
— paroi inférieure ou plancher ;
— paroi interne ou cloison ;
— paroi externe qui supporte les cornets ;
— orifices antérieurs ou narines ;
— orifices postérieurs ou choanes.

1°) *Le plafond :* il est formé d'avant en arrière par la face postérieure des os propres du nez et de l'épine nasale du frontal, par la lame criblée de l'ethmoïde, par la face antérieure du corps du sphénoïde puis par sa face inférieure.

2°) *Le plancher :* il sépare la bouche des cavités nasales : il est constitué en avant par l'apophyse palatine du maxillaire supérieur et en arrière par la lame horizontale du palatin.

3°) *La cloison* sépare les deux fosses nasales : la partie postérieure est formée par le vomer qui s'articule en avant avec la lame perpendiculaire de l'ethmoïde ; le septum est complété dans sa partie antérieure par le cartilage de la cloison qui occupe l'angle formé par le vomer et la lame perpendiculaire de l'ethmoïde.

4°) *La paroi externe :* c'est la paroi la plus complexe ; elle peut être divisée en deux étages supérieur et inférieur :

— l'étage supérieur répond en grande partie à la cavité orbitaire par la branche montante du maxillaire supérieur ;

— l'étage inférieur est plus étendu en hauteur, il répond à la face interne du maxillaire supérieur et par son intermédiaire au sinus maxillaire.

L'orifice du sinus maxillaire est triangulaire à base supérieure mais il est presque entièrement masqué en dedans par un certain nombre de formations osseuses :

— l'unguis en avant : la lame verticale du palatin et l'apophyse ptérygoïde en arrière ;

— la masse latérale de l'ethmoïde et l'apophyse unciforme en haut ; et enfin le cornet inférieur en bas.

Les cornets au nombre de trois se superposent sur la paroi externe des fosses nasales ; ce sont des lames osseuses enroulées sur elles-mêmes et allongées d'avant en arrière ; cornets supérieur, moyen et inférieur.

Compris entre la face concave du cornet en dedans et la paroi externe en dehors se trouvent trois espaces : les méats où débouchent les orifices des cavités voisines :

— dans le méat supérieur se trouvent les orifices de drainage des cellules ethmoïdales postérieures ;

— dans le méat moyen se drainent les sinus antérieurs : sinus maxillaire, sinus frontaux et cellules ethmoïdales antérieures ;

— dans le méat inférieur vient s'ouvrir l'appareil lacrymal.

5°) Les orifices antérieurs :

La partie antérieure des fosses nasales est occupée par le vesti-

bule narinaire qui est limité en dedans par la cloison cartilagineuse, en dehors par l'aile du nez et le repli constitué par la plica nasi.

6°) Les orifices postérieurs :

Ce sont les choanes qui ont une forme cylindrique ; elles sont dirigées d'avant en arrière et les parois sont régulières.

MUQUEUSE DE REVÊTEMENT :

Les fosses nasales sont recouvertes d'une muqueuse très épaisse de teinte rosée qui tapisse toutes les sinuosités osseuses mais respecte la plupart des orifices ; cette muqueuse pituitaire est en continuité avec les muqueuses sinusales.

VASCULARISATION :

La cavité nasale est très richement vascularisée : l'irrigation sanguine est assurée par des branches issues des deux grands systèmes artériels céphaliques : les système carotide interne et externe.

Venant de l'artère ophtalmique, branche de la carotide interne, on trouve d'une part l'artère ethmoïdale antérieure qui irrigue la parties antérieure des fosses nasales, et d'autre part, l'artère ethmoïdale postérieure qui donne des rameaux pour la partie postérieure du plafond et de la cloison.

L'apport artériel le plus important vient de la carotide externe par l'artère maxillaire interne qui donne :

— une artère terminale : la *sphéno-palatine* qui irrigue la cloison nasale par les artères naso-palatine et nasale supérieure et les cornets par l'artère nasale moyenne et l'artère nasale inférieure ;

— et deux collatérales : l'*artère palatine supérieure* qui irrigue le palais et le plancher des fosses nasales, et l'artère *ptérygo-palatine* qui irrigue la région choanale.

INNERVATION :

1°) L'innervation sensitive des fosses nasales est assurée par des nerfs émanant du trijumeau :

— *nerf nasal interne*, branche de l'ophtalmique de WILLIS qui se ramifie dans la partie antérieure de la muqueuse ;

— *nerf nasal externe* destiné aux voies lacrymales et aux téguments de la racine du nez ;

— *nerf sphéno-palatin :* il émane du maxillaire supérieur et donne des rameaux orbitaires, les nerfs nasaux supérieurs, le nerf naso-palatin, le nerf ptérygo-palatin et les nerfs palatin antérieur, moyen et postérieur.

2°) L'innervation sensorielle : c'est le nerf olfactif, il provient de cellules sensitives occupant une zone très limitée des fosses nasales. Cette zone répond à la partie supérieure des parois externe et interne des fosses nasales depuis la lame criblée de l'ethmoïde jusqu'à une horizontale passant par le bord libre du cornet supérieur.

Les fibres partant de ces cellules cheminent sous la muqueuse et traversent les trous de la lame criblée par petits paquets et atteignent la partie inférieure du bulbe olfactif.

AU POINT DE VUE TUMORAL :

Les fosses nasales constituent une région étendue et les tumeurs peuvent s'y développer et donner des signes révélateurs très variés mais souvent très tardifs.

L'extension des tumeurs va se faire vers les régions voisines :

— orbite (exophtalmie, paralysie oculaire, signes infectieux) ;

— sinus maxillaire et frontal : sinusites, céphalées ;

— ethmoïde du même côté et du côté opposé ;

— méninges et cerveau sus-jacent donnant une symptomatologie endocrânienne.

L'ulcération à la peau est exceptionnelle et s'observe à une période avancée.

L'extension ganglionnaire est rare et se fait dans la région sous-maxillaire.

Les métastases peuvent s'observer au niveau des poumons, des os ou du cerveau.

II. - HISTOLOGIE

La région qui nous intéresse le plus au point de vue microscopique est située à la partie supérieure de chaque cavité nasale. Elle présente des caractères particuliers : c'est la région olfactive, on l'appelle aussi tache jaune en raison de la coloration de la muqueuse

à cet endroit. Elle est tapissée par l'épithélium olfactif. Son étendue est variable d'un individu à l'autre. On peut cependant considérer qu'elle s'étale sur le cornet supérieur jusqu'à la voûte, et au même niveau sur les deux faces de la cloison médiane des fosses nasales. Nous venons de voir que le nerf olfactif naît des cellules sensorielles de cette région.

1°) La muqueuse olfactive.

Le neuro-épithélium olfactif est un épithélium cylindrique pseudo-stratifié, épais, ne possédant ni cellules caliciformes ni cellules ciliées proprement dites. Il est constitué de trois espèces de cellules :

— cellules neurosensorielles ou olfactives ;

— cellules de soutien ;

— cellules basales.

La membrane basale n'est pas bien individualisée.

a) Les cellules olfactives : cellules neurosensorielles, ce sont les éléments récepteurs de l'olfaction. Elles présentent des caractères bien particuliers. Intercalées entre les cellules de soutien, elles occupent toute la hauteur de l'épithélium. Ce sont des cellules nerveuses bipolaires, leur noyau est arrondi et situé à un niveau variable de l'épaisseur de l'épithélium, mais toujours profondément au-dessous du noyau des cellules de soutien. Le corps cellulaire émet deux prolongements cylindriques. Le prolongement supérieur est un dendrite modifié. Il s'étend jusqu'à la surface de l'épithélium où il se termine en s'élargissant, constituant ainsi la vésicule olfactive. Celle-ci émet six à huit prolongements de deux microns de haut qui sont les cils olfactifs. Ceux-ci dépassent la surface libre de l'épithélium. On peut observer à la base de chaque cil un granule semblable au corpuscule basal d'un cil habituel.

Le prolongement inférieur constitue un axone de un micron de diamètre. Celui-ci traverse la base de l'épithélium. Quelques axones voisins vont ce réunir dans le derme pour former des fibres nerveuses amyéliniques ; ils sont accompagnés par des cellules de Schwan. Ces cellules sensorielles sont bien des cellules nerveuses ; on a pu en effet y démontrer un réseau de neurofibrilles visible surtout autour du noyau. Ces cellules sont apparemment toutes semblables.

b) Les cellules de soutien : les cellules de soutien sont des cel-

lules épithéliales, elles sont plus nombreuses que les précédentes. Elles occupent également toute la hauteur de l'épithélium. Les cellules olfactives et leurs prolongements sont intercalés entre ces cellules de soutien. Celles-ci larges et régulières à leur partie supérieure sont étroites et irrégulières à leur partie inférieure. Leur noyau est ovalaire, et généralement situé à la même hauteur, au-dessus du niveau des noyaux des cellules sensorielles. Le corps cellulaire nucléé de celles-ci déprime fréquemment la partie inférieure du cytoplasme des cellules de soutien.

c) Les cellules basales : les cellules basales sont très irrégulières, anastomosées les unes aux autres, elles constituent plus un syncitium qu'une véritable assise cellulaire. Cette assise est d'ailleurs discontinue, et présente de place en place des lacunes traversées par les axones des cellules sensorielles, ou occupées par des neurones olfactifs qui s'appliquent ainsi directement contre la vitrée. Les cellules de cette assise basale présentent de façon constante un certain nombre de mitoses. Les travaux des Pr Bimes et Planel chez le rongeur ont permis de dire que l'assise basale du neuro-épithélium olfactif est destinée en plus de son rôle de soutien, au développement et au renouvellement des glandes de Bowman.

2°) Le derme :

Le derme de la muqueuse olfactive renferme des glandes séreuses, tubuleuses ou tubulo-alvéolaires : les glandes de Bowman. Certaines cellules de ces glandes contiennent des lipides pigmentés. Un canal étroit déverse à la surface de la muqueuse olfactive le produit de l'activité glandulaire. Là il forme une couche épaisse dans laquelle baignent les cils olfactifs. La secrétion glandulaire humidifie la muqueuse et constitue un solvant pour les substances odoriférantes ; elle sert aussi à laver la muqueuse.

Le derme possède un riche réseau de capillaires sanguins. A sa partie profonde existe un abondant plexus de veines ainsi que de nombreux capillaires lymphatiques.

Le derme renferme aussi quelques fibres nerveuses myéliniques. Il fusionne avec le périoste des pièces squelettiques sous-jacentes. Les fibres nerveuses non myélinisées se réunissent en faisceaux qui traversent les orifices de la lame criblée de l'ethmoïde et se dirigent ensuite vers le cerveau. Ces faisceaux arrivent au bulbe olfactif dans une couche glomérulaire où de nombreuses fibres convergent vers une seule cellule mitrale. Les axones des cellules mitrales constituent le faisceau latéral du nerf optique.

III. - EMBRYOLOGIE

A l'encontre de l'opinion classique, selon laquelle l'ébauche de l'appareil olfactif est une double placode apparaissant au sein de l'épiblaste qui longe les parois inféro-latérales du prosencéphale sans aucune relation génétique avec le neuropore antérieur, les travaux de Bimes et Planel venant après ceux de Lams et Da Costa nous montrent qu'il n'en est rien. En effet, l'ébauche première de l'appareil olfactif apparaît très précocement, et est constituée par un territoire épithélial en continuité évidente avec le neuroépithélium prosencéphalique et correspond exactement au versant externe du neuropore antérieur, encore perméable à ce stade. Cette aire épithéliale plus épaisse que l'épiblaste qui la borde, a, dans l'espace, la forme d'un croissant à concavité supérieure, centré sur le neuropore. Ce n'est que plus tard que les ébauches olfactives prennent l'aspect de deux épaississements épiblastiques sans connexion avec la région neuroporale. En fait, on peut constater que cette discontinuité n'est qu'apparente. L'aire olfactive comporte en réalité deux segments :

a) Segment distal épithélial qui s'épaissit, se stratifie et deviendra l'épithélium olfactif ; dès ce stade il comprend trois assises cellulaires :

— une assise superficielle, représentée par quelques rares éléments laminés, correspondant à l'épitrichium et s'exfoliant ultérieurement ;

— une assise moyenne à cellules prismatiques hautes ;

— une assise profonde formée de petites cellules cubiques reposant sur une vitrée.

b) Un segment proximal, étendu depuis la région neuroporale jusqu'à l'épithélium olfactif, est constitué par un tissu de provenance *neurectodermique*, auquel on peut également décrire trois zones cellulaires :

— une zone superficielle correspondant à l'épitrichum ;

— une zone moyenne, constituée par des cellules dissociées, d'apparence mésenchymateuse mais de nature certainement gliale, qui forment un substrat où plus tard vont cheminer les fibres olfactives ;

— une zone profonde, représentée par une assise de cellules étroitement juxtaposées, conservant encore un caractère épithélial, reposant sur une limitante contre laquelle viennent buter les capillaires de la méninge primitive. Cette limitante se confond en dedans

avec la limite externe du prosencéphale et en dehors avec la vitrée de l'épithélium olfactif qui ainsi à ce stade a la valeur d'une limitante externe neuroépithéliale.

Plus tard deux autres modifications qui vont en se précisant :

— le développement rapide de la vésicule prosencéphalique en haut, en avant et en dehors, a pour résultat d'entraîner l'ébauche olfactive paire, primitivement latérale dans sa situation définitive à la face inférieure du bourgeon frontal ;

— la pénétration de fusées conjonctivo-vasculaires entraîne le remaniement par dissociation du pont de tissu glial unissant l'épithélium olfactif au prosencéphale ; ce pont de tissu glial formera la plus grande partie des gaines schawaniennes des fibres olfactives.

L'épithélium sensoriel formé de cellules nerveuses bipolaires est donc d'origine neurectodermique et non épiblastique. Le reste de l'épithélium des fosses nasales provient de la cavité buccale primitive.

L'origine nerveuse de cette formation et ses caractères particuliers expliquent d'une part que l'on peut rencontrer au niveau des fosses nasales des tumeurs nerveuses embryonnaires ou régressives rappelant le neuroépithélium embryonnaire, et d'autre part que les caractères morphologiques de ces néoplasies sont bien définis. Ce que nous verrons dans l'étude anatomopathologique des esthésioneuromes.

IV. - **Les observations**

Nous présentons 5 observations inédites auxquelles nous ajouterons une sixième déjà publiée par l'école d'otorinolaryngologie de Toulouse (Professeur Calvet et Claux) car nous pouvons donner quelques précisions supplémentaires sur son évolution.

Observation N° 1.

La première observation a été faite au Centre régional anticancéreux de Toulouse (Professeur Marquès) par le Docteur A. Fournier.

Monsieur A. François, âgé de 68 ans, est adressé au Centre pour polype récidivant des fosses nasales accompagné d'épistaxis fréquentes.

En effet, en 1965, une épistaxis amène à pratiquer un examen O.R.L. qui révèle un polype de la narine gauche. L'exérèse du polype est pratiquée. Entre 1965 et 1969 trois récidives accompagnées de la même symptomatologie sont diagnostiquées et traitées par exérèse.

En 1969 nouvelle exérèse, l'examen anatomo-pathologique est pratiqué et sans attendre le résultat le malade est adressé au centre, où il est hospitalisé le 21 janvier 1970.

A l'entrée le malade est en bon état général. Dans les antécédents on relève une sinusite frontale, un épisode de captivité durant la dernière guerre, cet homme ne fume pas et il n'apparaît pas comme alcoolique.

Absence de signe fonctionnel, pas d'anorexie ni amaigrissement.

L'examen général ne note rien de particulier en dehors de quelques varicosités et troubles de la circulation périphérique, les

réflexes ostéo-tandineux sont un peu vifs aux membres inférieurs. Absence d'adénopathie.

Examen O.R.L. : présence d'une zone suspecte au niveau du méat moyen, la biopsie n'a pas pu être faite, mise en place d'une mèche et traitement antibiotique et anti-hémorragique car le malade saigne encore au niveau de la précédente biopsie.

L'examen des clichés personnels montre :

— Une opacité diffuse des deux sinus maxillaires avec clarté centrale à droite.

— Surtout une opacité de toute la cavité nasale gauche, débordant dans le sinus homolatéral, refoulant la cloison vers la droite, homogène, bien limitée.

Le compte rendu de la première biopsie parvient au Centre : « tumeur glomique ».

Nouveau cliché le 23 janvier 1970.

— Thorax :

— cadre osseux normal ;

— Médiastin : silhouette cardio-vasculaire normale ;

— Parenchyme pulmonaire : opacité homogène du sommet gauche.

Os de sèche de la moitié inférieure et axillaire gauche.

— Crâne : sur le profil, on retrouve l'opacité homogène des deux sinus maxillaires, on retrouve aussi l'opacité de la fosse nasale gauche refoulant la paroi adjacente de l'orbite et du sinus maxillaire.

Le 26 janvier 1970, un nouvel examen O.R.L. est pratiqué : démèchage du nez, le malade saigne pendant 5 minutes puis s'arrête, la biopsie est alors pratiquée.

Le compte rendu de l'examen dû au Professeur Bimes attire notre attention sur l'épithélium olfactif : « Epithélioma trabéculaire à cellules peu différenciées, origine possible à partir du neuroépithélium olfactif ».

Le diagnostic d'esthésioneuroépithéliome n'est pas certain, mais envisagé.

Des tomographies du crâne de face et de profil sont pratiquées le 11-2-70, et montrent l'extension locale de la tumeur :

— Atteinte des sinus frontaux droit et gauche.

— Atteinte du sinus sphénoïdal.

— Atteinte du sinus maxillaire droit et gauche.

— Atteinte de la partie supérieure des fosses nasales des deux côtés.

— Atteinte également du bord interne de l'orbite droit. Présence de niveaux liquides des sinus maxillaires dus à une surinfection.

Compte tenu de l'extension des lésions, la chirurgie ne présente aucun intérêt thérapeutique, seule la radiothérapie est proposée au malade. Dès la mise en traitement par cobalthérapie on assiste à une disparition de tous les signes fonctionnels : désobstruction des narines, disparition des épistaxis.

Le 3 mars 1970 un nouvel examen O.R.L. est pratiqué. Le méat moyen est libéré dans sa partie postérieure ainsi que le méat inférieur. L'ethmoïde est le siège d'une suppuration, probablement par radioépithélite, et le cornet moyen a diminué de volume.

Le 28 mars 1970, son traitement terminé le malade sort. Il a reçu :5 660 rads en 41 jours, répartis en 3 champs :

— malaire droit latéral,

— malaire gauche latéral,

— nasal supérieur et antérieur.

Le traitement a été bien supporté, tous les signes fonctionnels ont disparu, obstruction de narine et épistaxis, l'état général est excellent.

Le malade est revu en consultation le 29 mai 1970 : il existe alors une bonne cicatrisation au niveau du méat moyen, il n'y a pas d'épistaxis. Le malade respire bien. Cependant, une hémorragie de la fosse nasale en cours d'examen n'a pas permis d'examiner convenablement le méat supérieur et le méat moyen. Au deuxième examen, après tamponnement antérieur bloqué, découverte d'une zone suspecte de 1 cm de long sur le cornet moyen avec muqueuse congestive qui remonte dans le méat supérieur et empêche de voir plus haut.

Nouvelle consultation, le 26 juin 1970. Le malade ne présente pas d'épistaxis, pas de lésion évolutive apparente, au niveau de la fosse nasale gauche. Pas d'adénopathie. Par ailleurs le malade est en très bon état général. Il n'a pas présenté d'épistaxis depuis son

hospitalisation (en dehors de l'épisode du premier examen). Il accuse cependant un très discret écoulement muqueux de la narine gauche.

Revu en consultation le 2 octobre 1970, il est en excellent état général, ne présente aucun signe fonctionnel, aucune réaction cutanée, pas de réaction oculaire, pas de diminution de l'acuité visuelle, bonne perméabilité nasale droite et gauche. Par contre écoulement séreux par le nez incolore et très fluide. Pas d'adénopathie.

Un nouvel examen anatomo-pathologique de la pièce de biopsie a permis de mettre en évidence la présence de rosettes. Le diagnostic d'ESTHESIONEUROEPITHELIOME est donc certain.

Observation N° 2.

La deuxième observation concerne Monsieur C. Aimé-Prosper, âgé de 50 ans, épicier, et a été réalisée par le service d'O.R.L. (Pr Calvet) en 1966.

Le malade est adressé par son médecin pour obstruction nasale gauche remontant à un mois environ.

Le 22 juin 1966, M. C... est vu en consultation. L'examen général ne révèle rien de particulier. Au point de vue fonctionnel, obstruction nasale, gauche, mais absence d'épistaxis. L'examen O.R.L. montre une fosse nasale gauche comblée par un processus tumoral nécrotique et hémorragique qui refoule la paroi externe. Le cavum est libre, il n'existe pas d'adénopathie. Le même jour est pratiqué un prélèvement qui est examiné par le professeur Bouissou : « aucune architecture tissulaire caractéristique. La tumeur est faite de fragments hémorragiques et très nécrotiques avec d'importants infiltrats lympho-plasmocytaires, signe d'infection chronique, aucun signe de malignité, infection sur laquelle est venue se rajouter une inflammation aiguë responsable de phénomènes nécrotiques et hémorragiques.

Le malade est hospitalisé le 25 juin 1966 et on pratique une exérèse totale du polype sur lequel est pratiqué un examen anatomo-pathologique ; des radiographies et tomographies du crâne de face et de profil sont faites le même jour.

L'examen anatomo-pathologique par le professeur Jean Fabre est différent du précédent : « la plus grande partie de cette masse tumorale est constituée par un tissu fibreux, lâche, très œdémateux, nécrotique et hémorragique. Au sein de ce magma difficilement interprétable on trouve des travées néoplasiques qui paraissent corres-

pondre à un épithélioma stratifié, peu différencié. Cependant, le pourtour de ces travées montre des effilochages cellulaires : ils sont peut-être dus à l'œdème mais ils traduisent également la nature esthésioneuroblastique de cette tumeur. Si donc la malignité apparaît indiscutable, la nature précise de la tumeur ne peut être affirmée sur ce fragment tumoral remanié. L'évolution lente serait un argument pour une tumeur nerveuse ».

Les radiographies ne montrent pas d'atteinte des sinus maxillaires ni frontaux, ni de fusées néoplasiques vers le plancher du sphénoïde. Seule la présence de la tumeur obstruant la narine gauche et atteignant la cloison.

Sur ces arguments, l'intervention est décidée, et pratiquée le 11-7-66. Elle enlève la masse tumorale et est complétée par une ethmoïdectomie par voie interne.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire pratiqué par le professeur Bouissou confirme l'examen précédent : « Il s'agit bien d'une tumeur esthésioneuroblastique. Elle est formée de travées de petites cellules effilochées dans une stroma-réaction très lâche, très vascularisée, siège d'œdème. En de nombreux endroits, cette tumeur comme dans les deux autres prélèvements est le siège d'une importante nécrose et de phénomènes hémorragiques très nets : esthésioneuroblastome ».

Le traitement chirurgical est complété par la cobalthérapie. Celle-ci est terminée le 12-9-66 après avoir délivré 4 000 rads en un seul champ direct. Le malade sort ne présentant qu'une croûte abondante du côté opéré.

La consultation du 10-3-67 : on pratique une biopsie de contrôle. Le prélèvement est examiné par le professeur Jean Fabre : « le fragment prélevé ne montre aucune lésion suspecte de malignité. Il provient d'un polype banal dont l'axe est en voie de fibrose, renfermant quelques infiltrats sans spécificité. La muqueuse de surface est régulière, avec quelques plages de métaplasie malpighienne.

Ce malade suivi régulièrement en consultation est actuellement en très bon état général, ne présente aucun signe évolutif ou de récidive. La séquence des examens anatomo-pathologiques et leur apparente divergence déjà rencontrée dans l'observation précédente appelle quelques commentaires.

Le caractère négatif de la dernière biopsie n'est pas surprenant, puisque le malade a été traité. L'absence de lésion tumorale dans

la première biopsie n'est pas surprenante, elle est même classique dans ce type de lésion, très fragile richement vascularisée, soulevant fréquemment la muqueuse des fosses nasales.

Un nouvel examen des deux prélèvements significatifs (professeur Jean Fabre) permet de porter avec certitude le diagnostic de neuroépithéliome, en l'absence en effet de massifs denses, faits de cellules d'allure lymphocytoïde à cytoplasme peu développé. Elles s'effilochent en périphérie dans un stroma très œdémateux et fibrillaire. Un examen attentif permet de retrouver sur une des lames, une rosette indiscutable : c'est une cavité tubulaire entourée de cellules cylindriques à noyau basal à cytoplasme abondant avec une cuticule à leur pôle apical. Une telle lésion correspond aux rosettes véritables et non pas au pseudo-rosettes provoquées par l'accumulation au centre de cellules neuroblastiques de fibrilles nerveuses. Cette tumeur présente donc les deux contingents caractéristiques de l'esthésioneuroépithéliome : cellules de soutien formant des rosettes, cellules neurocytaires dont les amas évoquent certains sympathoblastomes. De plus les mitoses sont assez abondantes, ce qui est une différence supplémentaire entre esthésioneuroépithéliome et esthésioneurocytome, où la multiplication se fait par division directe. Donc esthésioneuroépithéliome.

Observation N° 3.

Monsieur D..., 78 ans, consulte le docteur Majenc oto-rhino-laryngologiste à Pamiers pour épistaxis et obstruction nasale droite en août 1965.

L'examen révèle une tumeur d'aspect polypoïde, saignant facilement, et obstruant la narine droite sans que l'on puisse connaître son point de départ. Cette tumeur est alors biopsiée et le professeur Fabre Jean qui a examiné la pièce répond : « Esthésioneurocytome » de la placode olfactive.

Les radiographies du massif maxillo-facial, de face et de profil, ainsi que les tomographies selon les mêmes incidences ne montrent rien d'anormal, la tumeur est donc bien localisée.

L'état général est excellent et le reste de l'examen ne révèle rien de particulier. Le malade est alors adressé au docteur Lo pour intervention.

Le 18 octobre 1965 celui-ci pratique une intervention par voie trans-maxillo-nasale qui permet de voir que le point d'implantation

de la tumeur siège au niveau de la partie tout à fait supérieure de la cloison, en regard du cornet supérieur. La tumeur est enlevée en totalité, et l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire par le professeur Bouissou confirme à nouveau le diagnostic : « Esthésioneurocytome de la placode olfactive ».

Le traitement chirurgical est complété un peu plus tard par un traitement radiothérapique et le malade reçoit 5 000 rads. Celui-ci est bien supporté, le malade revient chez lui en excellent état général et local.

Monsieur D... est revu en consultation de contrôle en mai 1966. Localement l'examen ne révèle rien de particulier, l'état général est très satisfaisant par ailleurs, malgré l'âge déjà certain du malade.

Cependant en août 1966 donc un an après le début apparent de la maladie M. D... consulte à nouveau, car depuis un mois environ il présente un ptosis de la paupière gauche avec une paralysie totale du troisième nerf crânien. Un examen ophtalmologique soigneux ne montre aucun signe d'atteinte orbitaire ni oculaire. L'examen O.R.L. n'est pas plus significatif et ne décèle aucun signe local de récidive : la fosse nasale est totalement libre.

Le malade refuse alors toute hospitalisation en vue d'examens complémentaires. Ceux-ci auraient peut-être permis de faire la lumière sur ce problème neurologique nouveau mais aussi probablement en rapport avec les antécédents tumoraux de ce malade. On peut donc toujours se poser la question :

— métastase cérébrale,

— ou extension de la tumeur à travers la lame criblée de l'ethmoïde à partir d'un reliquat passé inaperçu lors de l'intervention,

— ou bien pathologie toute différente chez ce malade âgé.

Monsieur D... est perdu de vue depuis.

Observation N° 4.

Madame F... est adressée à la consultation du docteur Pradere (Foix) le 11 juin 1969 avec le diagnostic de polype de la fosse nasale droite.

A l'examen, ce polype est très rouge et très saignant. L'intervention est donc décidée, et dès le lendemain il procède à l'ablation de cette véritable tumeur par voie endonasale.

Madame le docteur FABRE examine la pièce opératoire et conclut à un esthésioneuroblastome : « Esthésioneuroblastome assez polymorphe car il associe des plages pseudo-épithéliales avec des noyaux volumineux et des ébauches de dispositions en rosette, et des plages de cellules bipolaires entourant des faisceaux myélinisés. Une identification plus précise nécessiterait des imprégnations argentiques qui ne sont réalisables que sur un tissu fixé sans acide picrique (formol ou formol bromuré) ».

Les examens radiographiques et tomographiques du crâne de face et de profil ne montrent aucune image d'extension en conséquence le docteur P... décide de compléter le traitement par le Bétatron.

Ainsi elle est traitée à Toulouse par le docteur ROBERT et du 23 juin au 1er août elle reçoit en un champ de dimension régressive une dose de 7 200 rads peau avec des électrons de 15 M.E.V.

A la suite de ce traitement, la malade est revue régulièrement tous les mois en consultation. Ce qui a permis de constater que la fosse nasale présentait beaucoup de mucosités et que la muqueuse restait très congestive. Le 24 juin 1970 un œdème important avec érythème empêche même de pratiquer une rhinoscopie convenable. Madame F... est alors mise sous anti-inflammatoires et le 6 juillet une nouvelle biopsie se révèle tout à fait positive et semblable à la précédente : « L'aspect de ce prélèvement est tout à fait comparable à celui déjà examiné. Il s'agit bien d'une tumeur à point de départ nerveux ; esthésioneuroblastome fait de cellules rondes régulières, très infiltrantes. En principe une telle lésion est radio-sensible et l'on peut escompter un certain succès même sur une récidive ». (docteur Claire FABRE).

Après discussion cette malade est à nouveau irradiée par Bétatron, et elle reçoit 6 850 rads en électrons de 15 M.E.V. en un mois.

Cette malade est revue plusieurs fois en consultation et le 13 novembre 1970 la muqueuse nasale présentait à l'examen un aspect tout à fait normal.

A signaler que durant toute cette évolution la numération globulaire et la formule sanguine n'ont jamais été perturbées. Seule la vitesse de sédimentation est restée relativement élevée, oscillant à la première heure entre 23 mm et 15 mm et à la deuxième heure entre 52 mm et 35 mm cela jusqu'en août 1970. Depuis septembre 1970 elle semble s'être stabilisée aux alentours de 9 mm et 27 mm.

Madame F... est bien entendu sous surveillance. Les examens pratiqués autant cliniques que radiologiques sont restés négatifs.

Observation N° 5.

Madame C... est traitée le 12 septembre 1968 par le docteur Cave pour épistaxis qui paraissait dû à une polypose saignante de la cloison. Cet épisode nécessita une hospitalisation en clinique. Par ailleurs madame C... présente dans ses antécédents des céphalées violentes depuis des années, surtout frontales droites, que la malade attribuait à une sinusite ancienne traitée à plusieurs reprises en Algérie.

L'examen après l'épistaxis permet de diagnostiquer une « polypose nasale droite importante » avec de nombreuses formations polypoïdes très hémorragiques. Le diagnostic de néoplasie du maxillaire supérieur est évoqué après l'ablation le 14 septembre 1968 de cette polypose nasale très atypique.

L'examen histologique de la pièce opératoire pratiqué le 17 septembre 1968 par Madame le docteur Fabre est négatif : « aucun signe de malignité dans ces fragments. Ils sont constitués de végétations à stroma œdématié, recouvertes d'un épithélium cilié en partie ulcéré. Les réactions inflammatoires sont banales et sans spécificité ».

Cette première biopsie étant négative, l'examen radiologique des sinus pose le diagnostic de pansinusite droite ancienne, le sphénoïde droit paraît également atteint à la radiographie.

On pratique donc le 28 septembre 1968 une intervention chirurgicale élargie pour pansinusite droite, par voie fronto-orbitaire et trans-maxillaire associée « type JACQUE ». Un évidement ethmoïdal complet et très élargi complète l'intervention. Il reste après l'ablation d'une tumeur molle, très rénittente, et très hémorragique, un énorme cloaque fronto-ethmoïdo-maxillaire.

Le résultat opératoire est très satisfaisant, toute la tumeur paraissant extirpée. Le résultat de la biopsie pratiquée alors précisait : « Esthésioneuroblastome retrouvé en profondeur sous une réaction œdémateuse et inflammatoire banale de la muqueuse. La prolifération néoplasique est peu différenciée, formant des nappes de cellules à noyau arrondi à chromatine en petites mottes, sans mitoses. Par place on observe une ébauche de disposition neurogliale. Il y a de très importants remaniements hémorragiques.

Malgré la radiosensibilité importante de ces tumeurs, certains ont préconisé une chirurgie large, en partie endocrânienne, avec résection de la lame criblée. La précédente biopsie trop superficielle ne renferme pas de tumeur » (docteur Claire FABRE).

L'évolution post-opératoire est normale, et le 3 décembre 1968 la malade subit un traitement cobalthérapique. Pendant un mois cette malade reçoit 4 500 rads en un champ latéral droit antérieur et 4 500 rads en un champ latéral droit. Le traitement est bien supporté, la malade rentre chez elle où elle est surveillée régulièrement.

Le 6 juin 1970 on trouve à l'examen une adénopathie cervicale gauche et une autre sous-axillaire gauche indurées. L'exérèse de ces adénopathies permet de pratiquer un examen anatomopathologique : « Tous les ganglions prélevés sont totalement détruits par des métastases dont l'aspect microscopique évoque bien l'aspect de l'esthésioneuroblastome tumeur primitive » (docteur Claire FABRE). La malade est alors soumise à un nouveau traitement radiothérapique. Elle n'est pas revue dans les suites de ce traitement et son médecin nous apprend qu'elle est décédée en octobre 1970 dans un tableau de cancer généralisé avec notamment métastase hépatique et ascite.

OBSERVATION N° 6.

L'exposé de cette sixième observation qui a déjà été publié présente un intérêt car réalisée en 1960 et suivie régulièrement depuis, le malade est toujours en excellente santé et l'évolution a été sans problème.

Monsieur F. Alain, âgé de 19 ans, a été examiné par le docteur C... le 22-10-60. Celui-ci a procédé à une biopsie sur une tumeur suspecte de la fosse nasale droite, polypoïde, hémorragique, avec opacité des deux sinus maxillaires.

La pièce a été examinée par le docteur Moreau, lequel conclut : « neuroépithéliome olfactif. La tumeur est constituée par de multiples nids ou îlots neuroépithéliaux dispersés dans un chorion conjonctif abondant, lâche, creusé de nombreuses lacunes vasculaires et infiltré de plaques hémorragiques. Les cellules nerveuses sont régulières, bipolaires, à petits noyaux ronds. Elles se groupent en petits îlots arrondis mêlés à un abondant feutrage fibrillaire. Elles réalisent fréquemment des groupements en rosettes neuroblastiques. Les mitoses sont peu nombreuses. Quelques plages de densité cellulaire importante, contenant des éléments à noyaux hyperchromes très volumineux imposent de faire des réserves sur le pronostic de cette tumeur dont la radio-sensibilité devrait être très grande ».

Le malade est alors adressé dans le service d'O.R.L. du Pr Calvet avec le diagnostic d'esthésioneuroépithéliome de la placode olfactive ; il est hospitalisé le 4-11-60. L'intervention est décidée.

Dans un premier temps on procède à la ligature de la carotide externe droite. Le 23-11-60 l'intervention montre que la tumeur a effondré la paroi nasale au niveau de l'ethmoïde. On procède à un curetage élargi de l'ethmoïde, la cavité est rendue très propre.

Dans les suites opératoires le 5-12-60 sont mis en place deux tubes de radium pendant 48 heures.

L'examen de la pièce opératoire est réalisé par le Dr Moreau : « Les fragments prélevés montrent une muqueuse de type pituitaire, parfois métaplasiée en surface, fortement œdématiée et congestive. Plusieurs lobules de glandes séromuqueuses sont disséminés dans le chorion qui contient également de nombreux infiltrats inflammatoires. Les formations neuroépithéliales de la tumeur n'apparaissent pas dans ce tissu essentiellement œdémateux.

La surveillance régulière de ce malade en consultation n'a montré depuis 10 ans aucun signe évolutif. Monsieur F. est actuellement en très bonne santé et mène une vie normale.

Ces six observations sont conformes à l'opinion classique :

— difficulté du diagnostic anatomopathologique, nous avons vu que les résultats sont très variables d'un examen à l'autre.

— évolution apparemment favorable au traitement puisque un malade a été traité il y a 10 ans et un autre 4 ans. Cependant, il ne faut pas faire preuve d'un optimisme exagéré, car l'apparition de récidive ou de métastase a été fréquemment décrite même après une longue période de latence.

— le traitement : il a été différent pour chacun des six, mais l'efficacité de chacune des méthodes ne peut être analysée ici car le temps de latence est trop faible et les possibilités de comparaisons n'existent pas.

— enfin, on pourrait dire plus grande fréquence d'esthésioneuroépithéliome puisque trois cas cités relèvent de cette étiologie. Là encore il faut se garder d'extrapoler. A noter aussi que l'esthésioneuroépithéliome est, nous le verrons, reconnu comme possédant un plus grand caractère de gravité.

A tous points de vue il serait intéressant de comparer à intervalles réguliers l'évolution des six cas.

Tableau récapitulatif des observations

	Observation 1	Observation 2	Observation 3	Observation 4	Observation 6	Observation 5
Age au début de la maladie	68 ans	50 ans	78 ans	66 ans	19 ans	61 ans
Début apparent	1965	1966 (juin)	1965 (août)	1969 (juin)	1960 (octobre)	1968 (septembre)
Diagnostic	1970 (janvier)	1966 (juin)	1965 (août)	1969 (juin)	1960 (novembre)	1968 (septembre)
Signes de début	Epistaxis Polype récidivant	Obstruction nasale Tumeur fosse nasale	Obstruction nasale Epistaxis	Polype Epistaxis	Tumeur fosse nasale Epistaxis	Epistaxis Polypose
Images radiologiques	Masse tumorale refoulant la cloison et pénétrant dans le sinus maxillaire sous latéral Atteinte sinus maxillaire D. et G. Sinus frontal et sphénoïdal	Masse tumorale non envahissante	Masse tumorale non envahissante	Masse tumorale non envahissante	Masse tumorale opacité des 2 sinus maxillaires	Pensinusite droite
Type histologique	Esthésioneuro-épithéliome	Esthésioneuro-épithéliome	Esthésioneuro-cytome	Esthésioneuro-blastome	Esthésioneuro-épithéliome	Esthésioneuro-blastome
Autres localisations	0	0	0	0	0	0
Traitement	Cobalthérapie	Chirurgie Cobalt	Chirurgie Cobalt	Chirurgie Bétatron	Chirurgie Radium	Chirurgie Cobalt
Evolution connue Récidive Métastase	6 ans	4 ans	1 an - Paralysie du III non traité perdu de vue	1 an Récidive locale traitée Bétatron	9 ans Aucun signe évolutif	8 mois Métastase ganglionnaire traitée par Cobalt décédé métastase hépatique 1 an après le début apparent

V. - **Revue générale de la littérature**

Le premier cas publié par BERGER en 1924 fut rapidement suivi par un deuxième en 1926, les publications sont éparses, rares et sont dues à l'école française, portugaise et américaine. On a donc beaucoup de mal à se faire une opinion sur le nombre de cas publiés. En effet, la même année, en 1960 :

— Lagiardier estime à 60 le nombre de cas publiés ;

— David publie un autre chiffre, faisant état de la bibliographie de Schall et Linebach qui en 1951 parlent de 17 cas recensés, de Fischer qui en 1955 apprécie ce nombre à 27, et comme entre 1955 et 1960 trois nouveaux cas ont été publiés en France, le total de 30 est évident donc la moitié du total précédent. Ce qui fait une erreur de 50 %.

Or, nous avons pu retrouver dans la littérature étrangère entre 1955 et 1960 :

— 1957	Mendeloff	1 cas
— 1958	Aldave	1 cas
	Riemenschneider	?
— 1959	Churchle	?
	Lang	?
	Mettler	1 cas

Bourdial en 1963 estime à moins de 50 le nombre de cas publiés.

Becker et Jacox en 1964 retrouvent 63 cas et publient 5 cas personnels portant le total à 68.

Bourdial en 1966 estime le nombre de cas publiés à 120.

Plus récemment, en 1969, Castro reprenant les 68 cas de Becker et Jacox, y ajoute 6 cas rapportés par Fitz-Hugh et collaborateurs, les 18 cas de Lewis, la publication de Gérard-Marchant qui fait état

de 4 cas, et ses 7 cas personnels, ce qui porte le total à 103. Cependant, il semble oublier les publications :

— 1966	Bourdial	1 cas
	Skolnick	2 cas
	Robinson	?
	Tingwald	?
— 1967	Wilson	1 cas
	Bouche	1 cas
	Bradshaw	1 cas
	Görsh	?
— 1968	Kubo	2 cas

Ce qui porterait le nombre de cas à 111.

Nos recherches nous ont permis de retrouver depuis 1960 :

— 1963	un total de 15 cas publiés par : Dibble et Brown, Calvet et Claux, Mollica, Micheau, André et Laccourreye, Aubry et collaborateurs, Bourdial et collaborateurs, Voisin.	
— 1964	Becker et Jacox	5 cas
	Gérard-Marchant	4 cas
— 1965	Fitz-Hugh	6 cas
	Lewis	18 cas
— 1966	Bourdial	1 cas
	Skolnick	2 cas
	Robinson	?
	Tingwald	?
— 1967	Bouche	1 cas
	Wilson	1 cas
	Bradshaw	1 cas
	Görsh	?
— 1968	Kubo	2 cas
— 1969	Castro	7 cas

Soit un total de 63 cas ce qui donne selon que nous nous reportons au chiffre de David ou de Lagiardier un total compris entre 93 et 123 cas, peut-être un peu plus puisque nous ne pouvons chiffrer le nombre de cas publiés par Robinson, Tingwald et Görsch.

En dehors des erreurs d'appréciation qui peuvent entacher ces chiffres, nous devons signaler les erreurs dues au diagnostic. Tavarès,

en 1941, reprenant l'étude de 82 tumeurs des fosses nasales, a retrouvé abritées sous des étiquettes erronées 4 cas d'esthésioneuromes soit 4,8 % de la totalité des tumeurs des fosses nasales. Donc, tous les chiffres cités sont inférieurs à la réalité.

Le caractère disséminé et la rareté des observations ne permet pas non plus de se faire une opinion précise quant à la fréquence de chacun des trois types histologiques, quant à leur pronostic et aux méthodes de traitement qui semblent le plus efficace.

La fréquence relative des trois types histologiques est difficile à apprécier pour de nombreuses raisons, et cela tient :

— à la rareté et la dispersion des observations ;

— à l'appréciation différente selon les auteurs du type histologique. En effet, Castro reprenant une idée de Becker et Jacox pense qu'il est inutile de diviser ces tumeurs en esthésioneuroépithéliome avec rosettes, en esthésioneuroblastome avec pseudo-rosettes et en esthésioneurocytome sans rosettes, puisqu'il s'agit d'aspects différents de la même tumeur, et appelle toutes les tumeurs de la placode olfactive « esthésioneuroblastome ».

Une idée semble cependant se dégager, c'est que le pronostic des tumeurs de la placode olfactive est relativement bon ; car nombreux sont les cas de survie après 10 ans. Nombreux sont aussi les auteurs qui citent une longue durée d'évolution sans traitement, le diagnostic n'ayant pas été fait, sans que l'évolution favorable semble être affectée en quoi que ce soit.

Cependant, les cas de récidive, de métastases, ne sont pas rares de même que les évolutions rapides mortelles en quelques mois malgré un traitement bien conduit. D'ailleurs, l'observation princeps de Berger en 1924 comportait une métastase ganglionnaire.

L'analyse de la littérature nous conduit à dire, et nous rejoignons Gérard-Marchant, que l'esthésioneuroépithéliome olfactif apparaît être de plus grande malignité que l'esthésioneurocytome et l'esthésioneuroblastome. Il semble bien que l'élément épithélial de la tumeur représenté par les rosettes soit responsable de cette malignité.

Sur 13 cas avec métastase analysés par Gérard-Marchant, on trouve :

— Esthésioneuroépithéliome 7
— Esthésioneuroblastome 5
— Esthésioneurocytome 1

D'autre part l'aggravation se fait plus souvent par récidive que par métastase, et dans l'analyse précédente on trouve :

— 8 récidives

— 7 métastases,

— ayant entraîné 6 décès.

Les ganglions lymphatiques cervicaux sont le lieu de prédilection des métastases. Cependant, les métastases sanguines vers la périphérie dans les derniers stades de la maladie sont aussi fréquentes que pour un autre cancer du naso-pharynx.

Une localisation secondaire unanimement reconnue comme fatale : l'extension cérébrale, car tous les cas cités montrent une évolution mortelle malgré un traitement chirurgical d'exérèse large et mutilant, et une radiothérapie à forte dose appliquée sur les zones tumorales.

En conclusion, la grande dispersion des cas publiés ne permet pas de se faire une opinion générale sur ces tumeurs. Il serait sage cependant malgré nos quatre observations où le pronostic est favorable à ce stade, de considérer les tumeurs de la placode olfactive comme des cancers à potentiel évolutif important et semblable aux autres néoplasies. Une survie apparemment sans histoire au bout de 10 ans ne doit pas faire penser guérison car il peut apparaître une récidive ou une métastase même après une longue période de latence post-thérapeutique. Nombreux sont les cas cités à cet égard. L'évolution sans traitement est toujours fatale.

VI. - **Présentation clinique et radiologique, évolution, pronostic, traitement des tumeurs de la placode olfactive**

Les tumeurs de la placode olfactive sont rares. Malgré les difficultés rencontrées, nous l'avons vu dans le chapitre précédent, le nombre total des cas décrits se situent aux alentours de 120, ce qui est peu.

Considérées en tant que cancers embryonnaires comme affections des sujets jeunes, ces tumeurs peuvent en réalité se rencontrer à tous les âges.

En effet les observations montrent un étalement des âges entre 8 et 79 ans sans signification, d'autre part il n'existe aucune prépondérance liée au sexe.

I. - AU POINT DE VUE CLINIQUE :

Les auteurs s'accordent pour leur reconnaître une longue période de latence avant l'apparition des signes d'appel. Donc les lésions ne sont pas significatives dès les premiers signes.

Le début apparent de la maladie est rarement brutal, fait d'épistaxis abondantes et récidivantes. Il s'agit plutôt de signes révélateurs qui vont d'emblée attirer l'attention sur les fosses nasales :

— C'est l'apparition progressive d'une obstruction nasale unilatérale.
— C'est un jetage purulent d'une ou des deux narines.
— C'est la succession d'épistaxis de faible abondance qui inquiètent par leur répétition.

— C'est parfois, mais elle est rarement reconnue car unilatérale, une anosmie.

A l'examen la rhinoscopie antérieure permet d'apercevoir une tuméfaction polypoïde, de consistance plus ou moins ferme, de coloration rougeâtre, grisâtre mais ne présentant jamais l'aspect gris bleuté des polypes banaux. Chaque fois que l'examen s'y prête on peut constater que le point d'implantation est haut situé, au niveau de la fossette olfactive. Mais souvent le cornet supérieur est masqué par ce polype, qui apparaît entre cornet moyen et cloison. Le siège haut situé de la tumeur et son aspect hémorragique, bien que non pathognomonique devraient faire évoquer le diagnostic.

A LA PHASE D'ETAT :

Les signes d'obstruction nasale progressive existent généralement, cependant, ils peuvent faire défaut en raison du siège élevé de la tumeur.

— L'anosmie souvent unilatérale reste méconnue.
— Les épistaxis sont fréquentes et inconstantes.
— On rencontre surtout des signes de compression et d'envahissement des organes de voisinage :
— Exophtalmie.
— Hypertension intracrânienne avec signes au fond d'œil, céphalées, bradycardie.
— Voussurue d'une pommette, élargissement de la racine du nez.
— Tuméfaction du front par l'envahissement du sinus frontal.

La bénignité et la grande latence de la symptomatologie endonasale expliquent la fréquence de la découverte de ces tumeurs à un stade assez tardif lorsque existent des signes d'envahissement cérébral, orbital ou sinusal.

Rien dans le tableau clinique ne permet de différencier ces tumeurs des autres tumeurs des fosses nasales. Seul l'examen anatomopathologique permet de poser le diagnostic. Le prélèvement biopsique est habituellement aisé car les risques d'hémorragies sont facilement palliés par un tamponnement mais malheureusement son interprétation est difficile.

Cependant diagnostic fait ou non du moment qu'il y a eu un prélèvement biopsique, nous nous trouvons devant une tumeur des

fosses nasales fortement suspecte d'être maligne, il convient donc de procéder à un bilan d'étendue des lésions, pour ce faire l'examen radiologique du crâne et de la face est une méthode de choix.

II. - L'EXAMEN RADIOLOGIQUE exige des radiographies de face et de profil du crâne en entier. Mais il devra être complété par des tomographies selon les mêmes incidences.

Les tomographies sont indispensables et permettent d'objectiver la tumeur. Elles permettent surtout un diagnostic d'extension, lorsque celle-ci n'est pas cliniquement décelable. L'importance de cette extension conditionne en grande partie le pronostic et le traitement. L'atteinte des sinus du voisinage, de la cloison nasale, et surtout de la lame criblée de l'ethmoïde constituent des facteurs dont la gravité s'explique aisément.

Baclesse signale la possibilité d'une propagation tout à fait silencieuse vers le cavum, le long du plancher du sphénoïde. Cette extension est objectivée seulement sur les incidences de profil et doit être recherchée, car méconnue elle peut-être selon cet auteur à l'origine de récidives que l'on pourrait éviter simplement par une orientation appropriée de la radiothérapie.

III. - L'ÉVOLUTION apparaît assez lente par rapport aux autres néoplasies des fosses nasales. Elle est fonction de la sanction thérapeutique et de la nature histologique de la tumeur.

— Sans traitement : l'évolution est toujours fatale dans un tableau de cachexie cancéreuse avec à ce stade une importante extension loco-régionale ; l'extension endocrânienne est tardive et s'accompagne d'hémorragies peu abondantes mais répétées. Cette évolution peut être rapide en quelques mois après l'apparition des premiers signes cliniques. Mais nombreuses sont les observations dans lesquelles plusieurs années séparent les différents stades évolutifs. En effet trois années séparent l'apparition des premiers symptômes et la mise en œuvre du traitement dans l'observation de Gricouroff et Dulac. Ces hésitations n'ont pas empêché la guérison. Plus récemment dans l'observation de Bosq et Browayer l'évolution locale se fait pendant huit années avec aggravation progressive avant que le diagnostic soit fait et le traitement mis en œuvre.

— Avec un traitement bien conduit, ces tumeurs de la placode olfactive peuvent guérir, mais malgré le traitement il arrive que de rapides récidives entraînent la mort dans de brefs délais. De nom-

breuses observations rapportent des survies supérieures à cinq années et on peut alors oser parler de guérison. Cependant les récidives tardives ne sont pas rares et peuvent survenir plus de dix ans après le début du traitement ; cette éventualité doit toujours laisser planer une réserve pour affirmer la guérison. Ces survies n'en demeurent pas moins extraordinaires quand on considère l'extrême gravité des autres tumeurs embryonnaires.

LES METASTASES sont rares et l'évolution locale est assez caractéristique. Cependant l'observation de BERGER comportait déjà une adénopathie sous angulo-maxillaire homolatérale. Depuis quelques cas ont été rapportés dans lesquels des métastases ganglionnaires cervicales ont entraîné la mort en un ou deux ans et même dix ans après le diagnostic.

Rares sont les auteurs qui donnent une description anatomopathologique de ces localisations secondaires. Seuls Gérard MARCHANT et MICHEAU signalent que le ganglion atteint présente en gros les mêmes caractères que la tumeur primitive.

IV. - LE TRAITEMENT :

Les opinions sont assez divergentes en ce qui concerne la conduite à tenir : agents physiques ? Exérèse chirurgicale ? L'association des deux méthodes étant en définitive le plus souvent proposée.

Les techniques :

— La chirurgie : c'est une chirurgie d'exérèse, elle doit être large elle est donc forcément mutilante. Le premier temps chirurgical est constitué par une ligature de la carotide externe homolatérale. La tumeur est abordée par voie latéro-nasale. C'est la technique qui semble le plus souvent recommandée. S'il existe une extension vers la base du crâne, atteignant la lame criblée, on peut utiliser une voie haute avec incision frontale, ouverture du sinus frontal, ablation de la lame criblée après avoir décollé la dure mère (LABAYLE).

— La radiothérapie revêt plusieurs aspects, soit mise en place de tubes de radium, c'est la curiethérapie soit, application de cobalthérapie ou la conventionnelle radiothérapie.

La cobalthérapie à l'heure actuelle recueille le plus de suffrages et on le comprend fort bien car elle permet :

— une irradiation totale et complète de la tumeur ;

— mais aussi, constituée par une radiation de haut voltage qui est peu absorbée par les plans superficiels et ainsi entraîne moins d'effets secondaires ; à signaler cependant le retentissement hypophysaire possible de toute irradiation de cette région. Cet effet peu important chez l'adulte est particulièrement gênant chez un jeune. Il semble que la cobalthérapie doive être appliquée en trois champs, en centrant le rayonnement sur la partie haute des fosses nasales. Certains auteurs ont préconisé lorsque existe une extension vers le nasopharynx une irradiation de cette région par un champ postérieur. Quoi qu'il en soit l'irradiation de la tumeur doit être uniformément réalisée par une dose tumeur 5 à 6 000 rads appliqués en 5 à 6 semaines.

Les six cas proposés ont chacun un traitement différent. Dans la première observation le malade n'a subi qu'un traitement radiothérapique en trois champs ceci car l'étendue des lésions contre-indiquait la chirurgie d'exérèse. Dans la deuxième observation le malade a d'abord été soumis au traitement chirurgical puis au traitement radiothérapique selon un seul champ, les lésions étaient surtout locales et il n'y avait pas d'extension vers la base du crâne.

Pour la sixième observation une autre technique a été utilisée, associant cependant agents physiques et chirurgie. Dans un premier temps il a été procédé à l'exérèse chirurgicale de la tumeur, complétée dans un deuxième temps par la mise en place in-situ pendant 48 heures de deux tubes à radium. En effet la tumeur bien localisée sans aucune extension en dehors de l'atteinte ethmoïdale, permettait cette thérapeutique qui assure une très bonne irradiation de lésions très localisées.

Les indications varient en fonction de la tumeur et en fonction de l'expérience des thérapeutes, et on sait que celle-ci est forcément mince en ce qui concerne les esthésioneuromes de la placode olfactive.

Il est donc difficile de définir une conduite à tenir puisque le traitement est chaque fois un cas d'espèce mais comme nous l'avons signalé au début c'est l'association chirurgie et cobalthérapie qui retient le plus l'attention des auteurs.

Succédant à la phase préliminaire de diagnostic et d'investigation des lésions, nous trouvons la chirurgie. Celle-ci peut être envisagée de deux manières.

D'une part de façon conventionnelle : c'est l'exérèse large de la tumeur. Elle sera toujours pratiquée, lorsqu'elle sera possible ;

D'autre part, si l'étendue des lésions est trop importante, résection de la plus grande partie de la tumeur, mais surtout exploration chirurgicale de visu, ce qui permet de connaître l'extension des lésions et ainsi de guider et de planifier la cobalthérapie qui sera délivrée ensuite (Castro). Le radium n'étant utilisé que pour des lésions très localisées.

Le traitement des différentes formes d'extension de la tumeur fait appel aux mêmes méthodes.

Dans le cas d'une métastase ganglionnaire, on utilisera la séquence précédente : ablation puis radiothérapie. S'il s'agit d'une métastase viscérale pulmonaire par exemple, puisqu'il semble que ce soit le plus fréquent, selon sa localisation, son étendue, l'état du poumon sous-jacent et opposé, on pourra envisager la chirurgie, mais celle-ci, sera toujours accompagnée de radiothérapie. Dans le cas de contre-indications opératoires, la radiothérapie sera seule administrée.

Mais l'extension locale est la forme d'envahissement le plus souvent rencontrée.

Elle se fait vers la base du crâne : le sinus sphénoïdal, a travers la lame criblée de l'ethmoïde, vers la dure mère et les hémisphères cérébraux, vers l'orbite. Là encore chirurgie si la tumeur est facilement extirpable, mais surtout radiothérapie.

LES RÉSULTATS :

Il est bien difficile de connaître les résultats en raison du petit nombre d'observations ou renseignements de longue durée ; quelques malades sont encore en vie après 5 à 10 ans d'évolution post-thérapeutique. L'opinion générale des différents auteurs signale l'esthésioneuroépithéliome comme la plus radio-sensible des trois formes ; l'esthésioneurocytome est par contre reconnu comme le moins radio-sensible.

En fait on peut penser que les lésions localisées ou ayant peu envahi traitées ainsi que nous l'avons écrit dans le paragraphe précédent sont de très bons pronostics : 50 % de survie estime Castro, car elles n'ont que peu d'extension locale ; et sont peu susceptibles d'avoir entraîné des métastases sanguines.

Par contre le pronostic est moins bon lorsqu'il existe une métastase ganglionnaire ; dans quelques observations on assiste à une évo-

lution dans laquelle à intervalles de plus en plus rapprochés, se produit, une éclosion de métastases, traitement, amélioration, nouvelle métastase. Cependant là encore si le traitement est bien conduit une survie relativement confortable peut s'étendre de quelques mois à quelques années.

Mais si d'emblée l'extension locale est importante, montrant nettement une extension cérébrale ou orbitaire, quelle que soit la qualité du traitement, l'évolution est rapidement fatale.

Les esthésioneuromes de la placode olfactive ne sont donc pas des tumeurs possédant une malignité atténuée, puisque seul le traitement en phase de début permet d'observer une survie importante voire même une guérison.

Cependant le seul moyen de diagnostic n'est ni clinique ni radiologique, il fait appel à l'anatomie pathologique.

VII. - **Anatomie pathologique des tumeurs de la placode olfactive**

L'examen anatomo-pathologique des tumeurs de la placode olfactive constitue le seul moyen de diagnostic. La définition de celles-ci est d'ailleurs essentiellement morphologique. On comprend donc tout l'intérêt que présente l'étude :

— de l'aspect macroscopique de ces tumeurs ;

— de leur anatomie microscopique ;

— de leur évolution, extension et métastases ;

— de leur histogenèse et des théories actuellement soutenues à cet égard ;

— enfin nous examinerons les différents problèmes que pose à l'anatomo-pathologiste le diagnostic de tumeur de la placode olfactive.

I. - MACROSCOPIE :

L'examen macroscopique de la tumeur n'est pas déterminant, qu'elle soit observée au cours de l'examen clinique, ou après l'intervention d'exérèse.

C'est un polype banal polylobé, saignant au contact, qui peut être plus ou moins friable. Il est souvent hétérogène à la coupe avec des zones hémorragiques et des foyers nécrosés. Il n'y a pas de capsule, mais peu de tendance invasive ; les zones saines seront parfois d'un blanc nacré ou couleur chair de poisson, assez fermes. Ces constatations macroscopiques ne permettent en rien d'approcher le diagnostic. La seule indication significative, lorsque l'examen la retrouve, est le siège, haut situé dans la fente olfactive, du pied d'implantation de la tumeur.

II. - MICROSCOPIE :

Il est classique de distinguer trois types tumoraux selon que la tumeur reproduit, isolément ou en association, l'une ou l'autre des lignées cellulaires de la placode et selon leur degré de différenciation. Nous reprendrons cette classification mais nous indiquerons en conclusion les critiques que l'on peut apporter.

1°) Esthésioneuroépithéliome :

C'est la forme la plus caractéristique, isolée par Berger en 1924. Sa grande particularité est la présence de rosette ou encore vésicule, ou encore rosette pseudo-glandulaire. Elles sont constituées par une couronne cellulaire entourant une cavité sphérique et non cylindrique comme l'a montré la pratique de coupes sériées. Les cellules bordant cette cavité sont cylindriques, hautes, avec un noyau basal ovalaire, plurinucléolé. Le cytoplasme dense au pôle basal, présente parfois des striations parallèles au grand axe de la cellule, donnant à l'ensemble un aspect radié « en soleil ». Le pôle apical présente une condensation régulière évoquant une cuticule, sans que l'on est pu mettre en évidence un dispositif ciliaire.

Le pôle basal est bien moins individualisé et le plus souvent la rosette se différencie au sein d'un massif cellulaire dense, sans en être isolée, notamment par une membrane basale. La cavité centrant les rosettes, parfois vide, peut contenir une matière amorphe, probablement précipitée par les fixateurs ; faiblement colorable par les colorants des mucus, ce précipité pourrait faire croire à tort à une sécrétion glandulaire ; il s'agit selon toute vraisemblance, d'une exsudation albumineuse ou de débris cellulaires.

En outre, pour Berger, David, Aubry, Masson, les rosettes comprendraient des cellules sensorielles. Elles seraient plus allongées avec un pôle apical étroit et un prolongement basal se continuant par une fibrille nerveuse. Cette dualité n'est pas retrouvée par tous les auteurs et ne repose pas sur des documents absolument convaincants.

Ces formations particulières correspondent sans doute aux éléments de soutien normaux de la placode olfactive ; ils s'individualisent au sein d'amas cellulaires moins caractéristiques qui présenteront une différenciation neuronale plus ou moins nette et appelés esthésioneurocytes. Ce sont des cellules de petite taille, à cytoplasme moins abondant ; leur noyau est ovalaire avec une membrane nucléaire nette, une chromatine en poussière, plusieurs nucléoles.

Parfois, ils sont plus compacts, lymphocytoïdes ; leur activité mitotique est toujours importante.

La caractéristique essentielle de cet aspect est la présence de prolongements cytoplasmiques fins, ondulés, se colorant par des méthodes d'imprégnations spécifiques : Bielchowsky, Bodian. Ces prolongements neuritiques se regroupent en faisceaux plus ou moins importants dont l'agencement capricieux ne peut être systématisé. Dernier élément à considérer le stroma tumoral : en périphérie les amas cellulaires s'effilochent dans un stroma toujours lâche, myxoïde ou œdémateux. Il, sera très fréquemment richement vascularisé, ce qui explique les hémorragies ; ce polymorphisme du stroma sera souvent responsable des erreurs de diagnostic.

2°) Esthésioneurocytome olfactif :

Décrit pour la première fois par Berger en 1926, l'esthésioneurocytome de la placode olfactive n'est formé que de cellules esthésioneurocytaires et il est dépourvu de rosettes. Les cellules qui le composent ressemblent beaucoup à celles des amas compacts de l'esthésioneuroépithéliome. Elles ont un noyau rond, de taille moyenne, leptochromatique possédant un ou deux nucléoles. Le cytoplasme peu abondant, granuleux, contient des formations qui ressemblent aux marbrures des corps de Nissl, mais bien que moins acidophiles que le reste du cytoplasme, elles sont loin de la basophilie des corps de Nissl et d'ailleurs elles ne sont pas colorables par les colorations spécifiques de ces derniers.

Ces cellules lymphocytoïdes ont une faible activité mitotique, en tous cas bien moindre que celle de l'esthésioneuroépithéliome ; Berger, Gricouroff et Dulac ont décrit des aspects évoquant une division par clivage : Martin et Dargent n'ont constaté aucune division ; Gérard Marchant, plus récemment, n'a pas perçu d'image bien évocatrice de division amitotique.

Le stroma contient de nombreuses fibrilles grêles, onduleuses, qui peuvent être orientéees parallèlement ou en éventail, ou encore en disposition plexiforme. Ces fibrilles se colorent en rouge par le trichrome de Masson, en rose par l'hématoxyline de Mallory, elles sont imprégnées par l'argent ; au microscope à immersion, on peut les voir prendre naissance au niveau du protoplasme cellulaire. Ce sont donc des neurofibrilles. Leur disposition et leur importance confère à la tumeur son architecture : dans un feutrage fibrillaire important les éléments cellulaires s'ordonneront en ligne ou en chapelet,

selon l'axe des fibres ; lorsque la disposition fibrillaire est régulière il en résulte une disposition géométrique « en damier » dont l'aspect est frappant. Enfin les neurofibrilles peuvent être rares, les cellules tumorales seront alors dispersées, formant de petits amas arrondis dans un stroma myxoïde.

Il faut noter dès maintenant que l'aspect de l'esthésioneurocytome olfactif est assez semblable à celui du sympathoblastome avec de petites cellules lymphocytoïdes éparses dans un stroma fibrillaire ; mais fait à noter l'esthésioneurocytome ne renferme jamais de pseudo-rosettes.

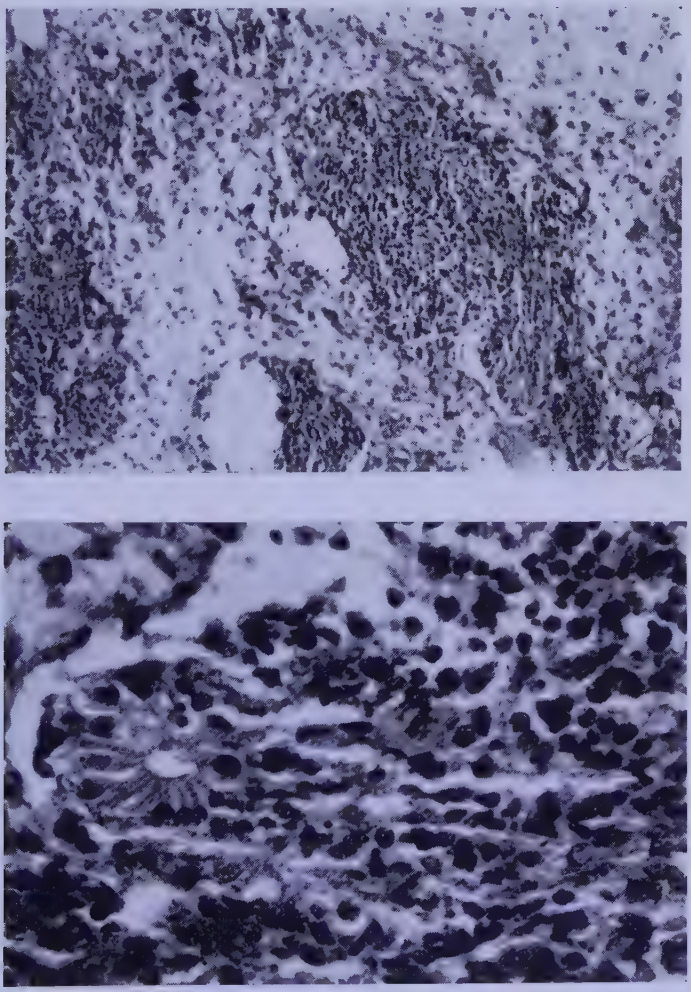
3°) Esthésioneuroblastome olfactif :

Ce troisième terme, dû également à Berger, désigne une tumeur de type intermédiaire. Elle rappelle l'esthésioneurocytome mais avec des cellules plus volumineuses, à noyaux plus vésiculeux. Les agencements en chapelet ou en damier y sont rares. Il n'y a pas de rosette, mais parfois des pseudo-rosettes analogues à celles des sympathomes : c'est rappelons-le, une disposition en couronne de cellules dont les prolongements fibrillaires convergent au centre de la pseudo-rosette. Un tableau emprunté à Gérard Marchant, résumera les caractéristiques morphologiques de ces trois variétés tumorales.

		Esthésio-neuroépithéliome	Esthésio-neuroépithéliome	Esthésio-neuroblastome
Eléments de soutien (épithélium)	Cellules	Cylindriques hautes Cuticule Cils		
	Architecture ..	Rosettes constantes Aspect souvent « en soleil »		
Eléments nerveux (neuro-épithélium)	Cellules	Lymphocytoïdes Nombreuses mitoses	Lymphocytoïdes Amitoses ?	Plus grandes Chromatine moins dense
	Architecture ..	Amas compacts	Géométrique : - en chapelet - en damier	Non spécifique Pseudo-rosettes possibles
	Neurites	Entrecroisés	Souvent à angle droit	
Stroma		Œdémateux ou myxoïde Assez vasculaire	« Aqueux »	« Polymorphe »

Il faut cependant, en conclusion, noter que ces distinctions n'ont pas une importance majeure. Ces divers aspects traduisent simplement des degrés de maturation tumorale plus ou moins

poussée mais ils ne correspondent pas à des souches cellulaires différentes. Il faut en effet garder en mémoire que la placode olfactive primitivement neurectodermique, se différencie soit en éléments de soutiens épithéliaux soit en éléments sensoriels nerveux ; les tumeurs en dérivant pourront donc prendre l'un ou l'autre de ces types, épithélial ou nerveux, voire même passer de l'un à l'autre. Ce *polymorphisme* tumoral est bien classique dans l'évolution de nombreuses tumeurs, génitale, hépatique, glandulaire...



En exemple d'esthésioneuroépithéliome, au faible et au fort grossissement. On aperçoit les rosettes qui sont très bien visibles au fort grossissement.

Cette conception justifierait l'utilisation globale du terme d'Esthésioneurome olfactif, pour toutes ces tumeurs en indiquant en second lieu par un adjectif éventuellement, le type morphologique prédominant qu'elles présentent sur l'échantillon examiné.

III. - EXTENSION ET METASTASES :

Bien que cette tumeur soit considérée par de nombreux auteurs comme d'un pronostic relativement favorable, elle donne souvent lieu à une extension locale importante et parfois même métastases à distance, ganglionnaire ou viscérale. D'ailleurs l'observation princeps de Berger en 1924 notait la présence d'une métastase ganglionnaire rétromaxillaire de la grosseur d'un poing.

Gérard Marchant faisant état d'une étude de quarante-cinq cas publiée dans la littérature estime à 30 % (13/45) la fréquence des métastases ganglionnaires. Celle-ci est donc relativement élevée.

Ces métastases se font par voie sanguine et lymphatique, la tumeur est en effet bien vascularisée et la muqueuse pituitaire bien drainée par un réseau lymphatique important. Les ganglions jugulo-carotidiens cervicaux sont des cibles de choix car ce sont eux qui avec les ganglions pharyngés latéraux représentent les premiers relais des collecteurs des fosses nasales (Rouviere).

L'essaimage viscéral est moins fréquent, on à cependant pu noter dans la littérature quelques cas d'atteinte pulmonaire.

Toujours selon Gérard Marchant, il semble que l'esthésioneuroépithéliome soit la forme histologique possédant le plus grand pouvoir de diffusion.

L'examen microscopique des métastases montre que les localisations secondaires reproduisent l'aspect de la tumeur primitive, quelquefois moins différenciée cependant.

L'extension locale et loco-régionale, est fréquente, de diagnostic difficile, donc souvent méconnue. A tel point que les Américains (L. Castro) ont proposé comme premier temps thérapeutique lorsque le diagnostic est fait, une exploration chirurgicale systématique de la tumeur qui a pour but d'une part l'exérèse d'une plus grande partie de la tumeur et d'autre part l'exploration aussi minutieuse que possible de l'extension tumorale guidant ainsi le deuxième temps radio-thérapeutique.

L'extension se fait vers la cloison, la lame criblée, les sinus maxillaires, l'orbite, le sinus frontal et enfin le cerveau et constitue un élément de gravité. Ce dernier cas est très fréquent, car nombreuses sont les observations qui font état de signes neurologiques soit d'emblée, comme signes d'appel, soit comme signes de récidive ou d'aggravation. Il est difficile de savoir dans le cas d'atteinte cérébrale si l'extension se fait par contiguïté ou par métastase sanguine puisque les fosses nasales sont drainées par un réseau lymphatique respiratoire et un réseau lymphatique propre qui communique directement avec les espaces sous-arachnoïdiens. En fait il semble que l'extension se fasse par contiguïté, par effraction de la lame criblée de l'ethmoïde, qui constitue un point faible pour les fosses nasales et la boîte crânienne, ou par fusées néoplasiques le long des gaines nerveuses ou vasculaires.

Le diagnostic d'extension cérébrale est fâcheux car il entraîne obligatoirement un pronostic fatal. Les autres localisations permettent un optimisme nuancé car leur irradiation est plus facile. Il existe aussi une propagation tout à fait silencieuse vers le cavum le long du plancher du sphénoïde. Cette extension doit être recherchée systématiquement car méconnue, elle peut être à l'origine de récidive qu'une orientation convenable de la radiothérapie suffirait à éviter.

IV. - HISTOGÉNÈSE DES TUMEURS DE LA PLACODE OLFACTIVE :

Dès 1924, Berger ajoutait à sa description une conception histogénétique à laquelle les années n'ont ajouté que peu de choses. Le siège haut situé de la tumeur, son association à une anosmie unilatérale, enfin les détails microscopiques lui parurent des arguments concluants en faveur d'un point de départ olfactif. Il faut d'ailleurs nuancer cette argumentation suivant le type tumoral considéré.

En effet, l'esthésioneurocytome est formé de cellules bipolaires comme l'a montré notamment Wohlwill par des imprégnations argentiques. *Leur nature nerveuse est donc assurée ;* elles sont tout à fait comparables aux esthésioneuroblastes décrits par Pearson dans les premières semaines de l'embryogénèse.

On conçoit cependant que cette allure générale neuroïde ait fait soulever par Escat l'hypothèse d'un développement à partir du ganglion sphénopalatin, en faisant donc des sympathoblastomes. Mais l'origine plus haute des esthésioneuromes, les transitions fré-

quentes entre aspect neuroïdes et les aspects épithéliaux avec leurs rosettes particulières rendent cette conception peu vraisemblable. Citons également l'hypothèse de MARTIN, DARGENT, GIGNOUX qui pensent que l'esthésioneurocytome, tumeur relativement évoluée, dériverait de la muqueuse olfactive proprement dite, alors que l'esthésioneuroépithéliome, tumeur beaucoup plus jeune, proviendrait des vestiges olfactifs de l'organe de JACOBSON. Celui-ci bien individualisé chez les animaux macrosmatiques et qui est très atrophié chez l'homme, est situé à la partie inférieure de la cloison. Mais cette hypothèse se heurte à la situation très basse de cet organe près de l'épine nasale antérieure : on comprend mal comment sa dégénérescence pourrait entraîner une tumeur de la fente olfactive.

L'esthésioneuroépithéliome est plus difficile à rattacher à une structure embryonnaire. En effet, si les placodes optiques et auditives se développent d'abord sous forme de vésicules, la placode olfactive reste parfaitement plate. Cependant, pour BERGER, on peut retrouver dans la paroi des rosettes, des détails structuraux caractéristiques : il insistait notamment sur la présence d'une double coiffe apicale composée d'une mince cuticule foncée et d'une bandelette plus large et plus claire, amorphe ou striée de quelques traits flous; pour lui cet aspect correspond exactement aux bandelettes obturantes et à la membrane réticulée de l'épithélium olfactif normal. DAVID souligne également la similitude de structure entre le neuroépithélium embryonnaire et le revêtement des rosettes de l'esthésioneuroépithéliome.

Mais ces images de rosettes sont également fréquentes dans toutes les tumeurs neurectodermiques : épendymogliome, médulloépithéliome, rétinoblastome. Il est vraisemblable, comme l'indiquait BERGER, qu'elles sont un rappel de l'orientation des cellules épithéliales selon un plan ,et qu'elles obéissent à un mécanisme du même ordre que celui qui fait apparaître des globes cornés dans un épithélioma épidermoïde ou des lumières dans un amas d'origine glandulaire.

D'ailleurs DELMAS a obtenu, à l'aide d'agressions variées, sur embryon de batracien, des rosettes tout à fait typiques. *Ces formations lui paraissent être le fait d'une réaction très générale de la cellule neurectodermique.* Plus récemment HERROLD a obtenu des esthésioneuroépithéliomes typiques par action de la Diéthylnitrosamine sur le hamster syrien. Cette reproduction expérimentale a enlevé beaucoup de leur importance aux questions que l'on se posait sur les conditions de développement de la tumeur :

— à partir d'inclusions embryonnaires,

— par métaplasie régressive et de différenciation d'éléments adultes ; cette dernière hypothèse paraît actuellement de beaucoup la plus plausible.

V. - DIAGNOSTIC MICROSCOPIQUE

Nous serons plus bref sur ce sujet mais il faut connaître la réelle difficulté du diagnostic de cette variété de tumeur endonasale.

Elle tient en premier lieu à la difficulté des prélèvements et au fait que la tumeur est souvent recouverte par une muqueuse saine ou banalement inflammatoire qu'elle refoule ; la biopsie ne portera alors que sur des lésions non significatives, pouvant faire envisager à tort le diagnostic de végétations endosinusales banales.

D'autre part ces tumeurs sont très fragiles, de fixation délicate, et la constatation des images caractéristiques (rosettes ou disposition en damier) ne sera pas toujours aisée.

Les aspects esthésioneurocytaires devront être différenciés :

— *les lymphosarcomes :* par leur stroma plus fibrillaire, leur aspect plus compact ;

— *des tumeurs vasculaires* (hémangiopéricytome ou hémangioenthéliome) par l'absence d'orientation cellulaire autour des vaisseaux, comme le montrera notamment l'imprégnation du réseau réticulinique ;

— *des épithéliomas anaplasiques à petites cellules*, plus riches en monstruosités cellulaires et dont les amas auront des limites plus nettes sans effilochage ;

— *des sympathomes embryonnaires* qui renfermeraient des pseudo-rosettes ; il faut d'ailleurs connaître le caractère tout à fait exceptionnel du sympathome endo-nasal primitif et ne porter ce diagostic qu'en dernier recours.

Si l'on observe les rosettes caractéristiques de l'aspect neuro-épithélial, il n'y a pratiquement pas de problème de diagnostic car médullo-épithéliome ou rétino-blastome auront une symptomatologie extra-nasale bruyante et ne se présenteront jamais comme une tumeur isolée des fosses nasales. De plus, elles surviendront très tôt, dans les premières années de la vie, ce qui n'est pas le cas de l'esthésioneuroépithéliome.

Quel que soit le type microscopique, le diagnostic exact sera grandement facilité par l'emploi des techniques neuropathologiques d'imprégnation des fibrilles nerveuses. Malheureusement, le mélange de Boin qui est le plus utilisé en pratique courante, ne permet pas commodément cette imprégnation. La technique de Bodian, longue et délicate, permet en partie de pallier cet inconvénient mais il serait peut-être préférable comme le préconise Portman de conserver une partie du prélèvement de toute tumeur endonasale dans du formol, ce qui permettrait une imprégnation totale de la pièce, selon la technique de Bielchowsky et une lecture beaucoup plus aisée.

On le voit, les tumeurs de la placode olfactive présentent une morphologie assez caractéristique et l'on peut même dire que ce polymorphisme sera un argument important pour porter leur diagnostic exact. Mais il faut bien savoir que souvent on sera en présence d'une prolifération cellulaire très monotone, sans image de rosettes et ce sera seulement l'imprégnation des neurofibrilles qui permettra d'avoir un argument de certitude quant au point de départ de la tumeur.

Conclusion

Les esthésioneuromes de la placode olfactive sont effectivement rares et nous avons vu le mal que l'on peut avoir pour les recenser. Ces tumeurs présentent surtout trois problèmes :

— Le problème du diagnostic : il est impossible à faire cliniquement. Il repose essentiellement sur l'examen anatomo-pathologique et les difficultés qu'il rencontre sont nombreuses. On conçoit aisément l'intérêt de l'examen microscopique de tout prélèvement exécuté au niveau des fosses nasales, surtout lorsqu'il s'agit apparemment d'un polype banal qui peut tout aussi bien cacher un esthésioneurome.

— Le problème du traitement : quelle conduite adopter ? Il est impossible à l'heure actuelle de définir une conduite à tenir rigoureuse. Chirurgie, radiothérapie ? Si l'on se souvient des réserves que nous avons faites au sujet de la chirurgie, la radiothérapie par contre semble être indiquée dans tous les cas, et la cobalthérapie retient tous les suffrages.

— Le pronostic : C'est le point le plus délicat : tout est possible, de l'évolution foudroyante jusqu'à la guérison. Mais dans le cas où l'évolution est rapidement mortelle on peut se demander si on n'a pas à faire à un sympathome embryonnaire méconnu car peu différent morphologiquement de certains esthésioneuroépithéliomes. Mais on peut espérer devant une tumeur localisée ayant peu envahi, évoluant depuis peu, n'ayant pas métastasié, après un traitement convenable, une survie prolongée sous surveillance médicale de manière à dépister et traiter métastases ou récidives dès leur apparition.

Pour terminer cette étude nous pouvons dire qu'il est très difficile d'avoir une opinion précise sur ces tumeurs car elles sont rares et dispersées, leur diagnostic offre certaines difficultés, et reste quelquefois incertain, soit par excès soit par défaut. Elles possèdent

par ailleurs un potentiel évolutif très fantasque. Ce n'est que la confrontation de toutes les publications anciennes et à venir, la surveillance rigoureuse de l'évolution de tous les malades qui permettra d'avancer. D'autre part nous devons signaler l'intérêt que pourrait présenter l'examen des coupes au microscope électronique. Celui-ci permettrait d'affirmer ou d'infirmer la présence de cils au niveau de l'apex des cellules épithéliales formant les rosettes, d'authentifier les divisions directes des cellules tumorales, et de rétrécir le champ des incertitudes diagnostiques en même temps que progresserait la connaissance des caractères morphologiques de ces tumeurs.

Le Président de Thèse :
P. MARQUÈS.

Vu et permis d'imprimer,
Toulouse, le 18 novembre 1970.

Le Président
du Conseil de l'Université
Paul SABATIER.

L. LARENG.

Bibliographie

1. ALDAVE A. et GALLADGER H.S. Olfactory esthésioneuroépithélioma. Arch of Pathology 1958-67.
2. ANDRE P., LACCOURREYE H. Esthésioneuroépithéliome des fosses nasales. Annales Otolaryngologie, Paris 1964. 87 n° 45 (280-281).
3. ANDRE P., LACCOURREYE H. Esthésioneuroépithéliome des fosses nasales. Société Laryngologie des Hôpitaux de Paris.
4. AUBRY M., TEXIER J., JOST G., et CHOUARD Ch. Annales otolaryngologie 80. Octobre-novembre 1962.
5. BOUCHE J., GUIOT G., TESSIER P., FRECHE Ch., NARCY Ph. Semaine des Hôpitaux de Paris. 43. Février 1967.
6. BECKER M., H., and Jacox. Olfactory estesioneuro-epithelioma : experiences in menagement intrana sal malignant neoplasme. Radiology 1964. 82.
7. BERGER L. Contribution à l'étude des tissus nerveux sur la conception et la classification des tumeurs cérébrales en particulier neuro-épithéliomes et neurospongiomes. Bulletin Association française pour l'étude du cancer. 1936-25.
8. BERGER L. et COUTARD. L'esthésioneurocytome olfactif. Bulletin Association française pour l'étude du cancer. 1926.
9. BERGER Luc et RICHARD. L'esthésioneuroépithéliome olfactif. Bulletin Association pour l'étude du cancer. 1924 - 13.
10. BIMES C., PLANEL H. Recherches sur le développement et la structure du neuro-épithélium olfactif des rongeurs.
11. BIMES et PLANEL. Signification de l'assise basale du neuro-épithélium olfactif.
12. BOURDIAL J., NATALIR, ROULLEAU P., MAHE E. Tumeur nerveuse de la placode olfactive révélée par une sinusite frontale extériorisée douloureuse. Annales otolaryngologie Paris. 83. Octob.-nov. 1966.
13. BOURDIAL, NATALI, CALLY, MAHE. Un nouveau cas d'esthésioneuroblastome. Annales otolaryngologie Paris. 80. octob.-nov. 1963.

14. BOSC, BROWAEGER. Annales otolaryngologie Paris. 69. 1952.

15. BRADSHAWR R.B. Journal of laryngology and otology (Londres) 81. Octobre 1967.

16. CABALLES. Psammona bodies in olfactory neuroblastoma. Le laryngoscope (Saint-Louis) 75. Novembre 1965.

17. CALVET-CLAUX. Les tumeurs de la placode olfactive. Journal français d'O.R.L. et de Chirurgie maxillo-faciale. 1962 - 40.

18. CAMPHOUT (Van). Le développement embryonnaire comparé des nerfs olfactif et auditif. Acta otorhinolaryngologica Belgica. 2 fasc. 3.

19. CASTRO. Léonidas. Esthésioneuroblastomas. A report of 7 cases American. Journal of roengenoly radiumtherapy and nuclear medicine. 105. Janvier 1969.

20. CHEVREMONT. Cytologie et histologie. Editions Desoer (Liège).

21. CHURCHLE, UHLER. Olfactory neuroblastomas. Oral Surg. sept. 1959.

22. COSTA (Da). Etudo histologica de un caso del neuro épithélioma olfactivo. Lisboa. Médical. 1946 - 23.

23. DAVID, MESSIMY, BERDET, PERTHUISSET. Tumeur dite de la placode olfactive (esthésioneuroépithéliome) à développement simultané cérébral et nasal. Presse Médicale. 1960 - 60.

24. DIBBLE et BROWN. The Laryngoscope. 1961 - 71.

25. FISCHER. Neuroblastomas of the nasal fossa. Arch. of oto laryng. 1955 - 60.

26. FITZ-HUGH, ALLEN. Olfactory neuroepithelioma (esthesioneuroepithelioma). A.M.A. Arch. otolaryng. 1965-81.

27. GERARD-MARCHANT et MICHEAU. Les esthésioneuromes olfactifs à propos de 4 nouvelles observations. Annales d'anatomie pathologique. 1964, tome 9.

28. GIGNOUX et LABAYLE. Les tumeurs de l'ethmoïde.

29. GIGNOUX. Les tumeurs des fosses nasales. Actualités O.R.L. 1956.

30. GRAHNE. Olfactory neuroblastomas. Acta Otolaryng. (Stockholm) 59. Janvier 1965.

31. GRICOUROFF et DULAC. Neuroblastome des fosses nasales. Annales otolaryngologie. Paris 1943.

32. GORMARK (Mac) et HARRIS. Neurogenic tumors of the nasal fossa. Joutnal of the A.M.A. 1955 - 157.

33. GURSCH. Neuroblastomas of the olfactory nerve. Ergbn. Allg. path. 48. 1967.

34. HERRALD - K McD. Induction of olfactory neuroepithelial tumors in Syriam hamsters by diethylinitrosamine. Cancer. 17. 1964.

35. HUET, LABAYLE, PIERQUIN. Sur un nouveau cas d'esthésioneuro-épithéliome olfactif. Annales otolaryngologie. 1953 - 70.

36. HUET, LABAYLE, NATALI. Les tumeurs des fosses nasales. A propos d'un nouveau cas. Annales otolaryngologie. 1958 - 75.

37. KUBO R. Olfactory neuroblastomas report of 2 cases. J. otolaryng. Jap. 71 - Novembre 1968.

38. LABAYLE. J. Voie d'abord des tumeurs de l'ethmoïde. Annales otolaryngologie. 1957 - 74.

39. LANG, FAGUNDES. Olfactory neuroblastomas. Rev. Bras. Otorinolarin. 27 mai - juin 1959 (Port.)

40. LARGIARDIER. Ein selterier nasentumor : das aesthésioneuroépithélium des olfactorius. Pract. O R.L. (Brasel). 1961 - 23.

41. LAZORTHES. Le nerf terminal. Editions Douladoure Toulouse 1944.

42. LEWIS, HUTTER. Nasal tumors olfactory origin. A.M.A. Arch. Otolaryng. 1965 - 81.

43. MARTIN, DARGENT, GIGNOUX. Les tumeurs des fosses nasales. Annales otolaryngologie. 1949 - 66.

44. MENDELOF. The olfactory neuro-epithelial tumors. Cancer. 1957 - 10.

45. METTLER. Olfactory neuro-épithélioma. Report of a case. Portland clin. bull. 1959.

46. MICHEAU. Les esthésioneuromes olfactifs : mémoire pour le certificat d'anatomie pathologique. Paris 1962 (dactylo).

47. MOLLICA. Esthésioneuroblastome olfactif. Considérations anatomo-cliniques et pathologiques. Revue laryngologie Bordeaux. 1962 - 83.

48. OBERT, DEVINE, Mac DONALD. Olfactory neuroblastomas. Cancer 13. Janvier-Février 1960.

49. PALMER, DELANEY, CANNON. Olfactory neuroblastomas. Report of a case. Virginia med Monthly 1960.

50. PEARSON. The development of the olfactory nerve in man. Journ. Comp. Neural 1941 - 75.

51. PLANEL. Les fosses nasales des rongeurs. Thèse Toulouse 1951.

52. PORTMANN et BEILLARD. Les tumeurs des fosses nasales. Revue Laryngologie Bordeaux. 1947 - 68.

53. RIBIERO. Sobre os tumors das fossa naseis. Portugal medico 1946 - 30.

54. RIEMENSCHNEIDER et PRIOR. Neuroblastomas originaling, from olfactory epithelium (esthesioneuroblastomas). American Journal of Roentgenoly. 1958 - 80.

55. ROBINSON. Olfactory neuroblastoma. Neurosurgical implications of intranasal tumor. J. Neurosurgical 25. Aug. 66.

56. ROSSERT et CHESSEBOEUF. Tumeurs nerveuses des fosses nasales. Annales otolaryngologie. 1950 - 67.

57. SCHALL, LEROY, LINEBACK. Primary intranasal neuroblastomas. Report of 3 cases. Annales O.R.L. 1951 - 60 (Saint-Louis).

58. SEAMAN. Olfactory esthesioneuroepithelioma. Radiology Syracuse 1957 - 57.

59. SKOLNICK. Olfactoryneuroépithélioma Review of the wold litterature and presentation of two cases. Arch. Otolaryngology Chicago. Déc. 66-84.

60. TAVARES. Tumors nervosas das fossas naseis. Portugal médico 1941-25.

61. TINGWALD. Olfactory placode tumors. Laryngoscope (Saint-Louis) 1966 - 76.

62. WILSON. Olfactory groove tumor causing sudden blindness. A case report. Canad. J. Ophtal. Apr. 1967 - 2.

63. VOISIN. Exophtalmos exceptonnal revelatory sign of a tumor of the olfactive placode. Esthesioneuroépithélioma histological relation of his tumor to nervous retinal. Bulletin Société Française Ophtalmologie. 1963 - 76.

IMP. TH. BOUQUET 32-AUCH